**Гранулематоз (синдром) Вегенера.**

**(гранулема злокачественная, гранулематоз неинфекционный некротический)**

 Гигантоклеточный гранулематозно-некротический системный васкулит с избирательным в начале болезни поражением верхних и нижних дыхательных путей и легких, а в последующим и почек (В.А. Насонова, 1988).

 Первое описание ГВ относится к 1931 году. H. Klinger и F. Wegener (1936, 1939) выделили заболевание как самостоятельный синдром с характерной триадой признаков: 1) некротизирующий гранулематозный васкулит ВДП; 2) гломерулонефрит; 3) системный некротизирующий васкулит с поражением артерий мелкого калибра и венозного русла.

**Этиология и патогенез.**

 Идиопатический синдром. Предполагается иммунная патология.

1. Прямое воздействие гипотетического этиологического фактора без участия иммунопатологических реакций.
2. Клеточный или гуморальный иммунный ответ на аутоантиген или чужеродный антиген.
3. Образование ЦИК с фиксацией их в стенке сосуда. Происходит активация комплемента, который путем хемотаксиса действует на ПМЯЛ. Последние проникают в просвет сосуда, нарушают проницаемость сосудистой стенки, выделяют лизосомальные ферменты, что приводит к некрозу стенки сосуда, окклюзии просвета.
Большое значение имеет реакция ГЗТ с формированием гранулем в стенках сосудов вследствие взаимодействия CD4+-Т-клеток и макрофагов в ответ на неизвестный АГ. Возрастные изменения стенок сосудов могут способствовать "представлению" какого-либо тканевого АГ, за которым в норме не осуществляется иммунный надзор.
В результате взаимодействия с АГ сенсибилизированные лимфоциты выделяют лимфокины, которые угнетают миграцию макрофагов и концентрируют их в местах скопления АГ. Последние высвобождают лизосомальные ферменты, повреждают сосудистую стенку, образуют гранулемы и гигантские клетки.
4. Иммунное поражение стенки сосуда вплоть до некроза сопровождается нарушением микроциркуляции, повышением агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляцией с развитием тромбозов и синдрома ДВС.

**Патологоанатомические изменения.**

 При биопсии воспаленных тканей носа и носоглотки - гранулематозные изменения с наличием эпителиоидных клеток, клеток Лангханса, гигантских клеток инородных тел, значительных повреждений сосудов, измененных эритроцитов, а также лейкоцитов разной стадии деструкции. При биопсии легких и кожи - периваскулярные воспалительные экссудаты и отложения фибрина в мелких артериях, капиллярах и венулах. Биопсия почки - признаки очагового и сегментарного гломерулонефрита разной степени выраженности, иногда в сочетании с некротизирующем васкулитом. При иммунохимическом исследовании биоптатов почек - обширные отложения фибрина в кровеносных сосудах и клубочках; это указывает на частичную активацию одного из ФСК - фактора Хагемана. Обнаруживаются также ИК, осажденные компонентом C1q комплемента. Электронная микроскопия выявляет наличие на БМ плотных субэпителиально расположенных отложений, что тоже указывает на участие ИК-механизма в патогенезе заболевания.

**Клиника.**

 Средний возраст больных около 40 лет (по данным Р. Беркоу - любой возраст), соотношение женщин к мужчинам 1:1 ( по данным Р. Беркоу, 1997 - 1:2).

1. Общие проявления: лихорадка, общая слабость, похудание, артралгии и (или) миалгии, реже артриты.
2. Поражение ВДП: наблюдается у 90 % больных и характеризуется ринитом с язвенно-некротическими изменениями слизистой оболочки придаточных пазух, гортани, трахеи (упорный насморк с серозно-сукровичными выделениями, боли в области придаточных пазух, носовые кровотечения, возможна перфорация носовой перегородки, деформация носа по типу седловидной, серозно-гнойный средний отит).
3. Поражение легких наблюдается у более 80 % больных(кашель с гнойно-сукровичной мокротой, кровохарканье, пневмонии со склонностью к распаду и образованию полостей в легких). У 1/3 больных рентгенологические признаки могут не сопровождаться клиническими проявлениями легочной патологии.
4. Поражение почек - быстро прогрессирующий гломерулонефрит у 2/3 больных со значительной протеинурией, гематурией, нарушением функции почек, сопровождающихся уремией и гипертензией.
5. Язвенно-некротическое поражение кожи (более 40 % больных), костно-хрящевого скелета, полиморфная кожная сыпь.
6. Полиартралгии, реже артриты.
7. Поражение других органов и систем. *Глаза* поражаются в 15 % случаев - эписклерит, периорбитальная гранулема с экзофтальмом и потерей зрения вследствие ишемии зрительного нерва. *ПНС* - в 15 % асимметричная полинейропатия. *Сердце* - у 5 % больных перикардит. Поражение миокарда или коронарных артерий, а также ЖКТ не характерно. Сравнительно редко поражается ЛА, ЛУ, половые органы.

Выделяют две формы - локализованную и генерализованную. При *локализованной форме* поражаются преимущественно ВДП (или глаза): затрудненное носовое дыхание, упорный насморк с неприятным запахом, скопление кровянистых корок в носу, носовые кровотечения, осиплость голоса; перечисленные симптомы то затухают, то обостряются. При *генерализованной форме* имеют место лихорадка различной выраженности, ознобы и поты, полиморфные сыпи и геморрагии, надсадный приступообразный кашель с гнойно-кровянистой мокротой, картина пневмонии с наклонностью к абсцедированию и появлению выпота, нарастание легочно-сердечной недостаточности, симптомы поражения почек (протеинурия, гематурия, почечная недостаточность), возможны артриты, артралгии и миалгии, анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, ускорение СОЭ. Может быть хондрит ушных раковин, ИМ вследствие васкулита, асептический менингит и признаки гранулематозного поражения ЦНС

У ряда больных поражение ВДП, легких, ПНС, почек развивается в отсутствие гломерулонефрита. Такие случаи относят к ограниченному варианту ГВ. Следует подчеркнуть, что выделение клинических вариантов ГВ условно, так как преимущественно поражение того или иного органа может быть лишь стадией прогрессирования болезни.

В течение болезни выделяют *4 стадии*:

1. Риногенный гранулематоз (гнойно-некротический, язвенно-некротический риносинуит, назофарингит и ларингит с деструкцией костной и хрящевой перегородки, глазницы).
2. Легочная стадия - распространения процесса на легочную ткань.
3. Генерализованное поражение - изменение ДП, легких, почек, ССС, ЖКТ (афтозный стоматит, глоссит, диспептические расстройства).
4. Терминальная стадия - почечная и сердечно-легочная недостаточность, приводящая к гибели в течение года от начала болезни.

**Диагностика.**

 Примерно 25 % больных в начальной стадии не имеют признаков поражения почек или легких и только у 50 % больных ГВ диагностируется в первые 3-6 месяцев от начала болезни, а у 7 % это заболевание не диагностируется даже в течение 5-16 лет от появления первых клинических симптомов.

1. нормохромная анемия, тромбоцитоз, нейтрофильный лейкоцитоз
2. ускорение СОЭ, повышение уровня С-рп, коррелирующие с активность заболевания. Может быть обнаружен РФ в 50 % случаев (неспецифический маркер активности ГВ)
3. уровень сывороточных Ig в пределах нормы, повышение содержания ЦИК, гипокомплементемия; появление АТ к мембране клубочков не характерно
4. антинейтрофильные цитоплазматические антитела - у 40-99 % больных. Специфичность антител к протеиназе (кАНЦА) для диагностики ГВ достигает 98 %, однако чувствительность колеблется 33-99 %. АНЦА обнаруживаются у 30-40 % больных с ограниченными или генерализованными формами ГВ в период ремиссии, у 70-80 % больных в период активности и у 80-99 % с активным генерализованным ГВ (Т.В. Бекетова, 1995). Имеются данные, что повышение титров АНЦА может предшествовать появлению клинических признаков обострения
5. биопсия легких (биопсия придаточных пазух малоинформативна) - открытая биопсия инфильтративных или полостных образований
6. биопсия почек позволяет определить степень их поражения, что крайне важно для раннего выявления почечной патологии

Классификационные критерии диагноза ГВ (Leavitt R.Y. et al, 1990)

|  |  |
| --- | --- |
| **Критерий** | **Определение** |
| 1. Воспаление носа и полости рта | Язвы в полости рта, гнойные или кровянистые выделения из носа |
| 2. Изменения при рентгенологическом исследовании легких | Узелки, инфильтраты или полости |
| 3. Изменения мочи | Микрогематурия (>5 Эр в п/з) или скопления Эр в осадке мочи |
| 4. Биопсия | Гранулематозное воспаление в стенке артерии или периваскулярном или экстравазальном пространстве |

 2 критерия и более обладают специфичностью 92 % и чувствительностью 88 %. Решающее значение имеет биопсия. При отсутствии последней или при наличии сложности выполнения, неинформативность полученных данных - вводится дополнительный критерий - *кровохарканье* (чувствительность 87 %, специфичность 93 %).

**Дифференциальная диагностика.**

Генерализованный вариант.

1. заболевания с легочно-почечным синдромом: УП (исключается по данным биопсии кожных высыпаний, локализации поражений сосудов, эозинофилия не типична для ГВ, а для полиартрита не характерно гранулематозное воспаление тканей носа и легких), микроскопический полиартериит, синдром Churg-Straus, синдром Гудпасчера, геморрагический васкулит, СКВ (АНАТ, LE-кл, снижение уровня комплемента), стрептококковая пневмония с гломерулонефритом, подострый БЭ в фазе сосудистого поражения почек (полож. посевы крови, изменчивые кардиальные шумы)
2. ангиоцентричные иммунопролиферативные заболевания: лимфоматоидный гранулематоз, ангиоцентрическая злокачественная лимфома
3. заболевания с гранулематозом: гранулема срединной линии головы, саркоидоз, беррилиоз, туберкулез, системные микозы, сифилис, проказа
4. СПИД
5. подострый экстракапиллярный гломерулонефрит (при преимущественном поражении почек)

Локальный и ограниченный вариант.

1. инфекции ВДП (микобактериозы, микозы, гельминтозы, актиномикоз, сифилис), опухоли (сквамозная карцинома, экстранодальная лимфома), ингаляционное воздействие ЛВ (кокаин)
2. гранулематозные инфекции легких (микобактериозы, микозы) могут сочетаться с васкулитом и некрозом, биопсия легких должна проводиться только после получения отрицательных результатов культурального исследования.

**Лечение.**

1. Применение циклофосфамида.

 В/венно в дозе *5-10 мг/кг* в течение 2-3 дней, а при необходимости 7 дней с последующим переходом на прием внутрь по *1-2 мг/кг* в течение 2-3 недель, затем в поддерживающей дозе *50-25 мг в день* в течение до 1 года и более (В.А. Насонова). Р. Беркоу (1997) рекомендует быстрые в/венные инфузии однократных доз через каждые 2-3 недели. Необходим контроль ОАМ, для профилактики геморрагического цистита - обильное питье 2,5-3 л жидкости в сутки.

 Противопоказания: агранулоцитоз, непереносимость препарата, сепсис.

 Е.Н. Семенкова (1988) рекомендует сочетанное применение циклофосфамида и преднизолона. Способ введения циклофосфамида зависит от остроты заболевания, в острой фазе препарат вводится в/венно. При достижении клинического эффекта - нормализации температуры, уменьшении или исчезновении инфильтратов легких, нормализации функции почек и снижении протеинурии, гематурии, нормализации гемоглобина, замедлении СОЭ - больные переводятся на интермиттирующий прием препарата (по 200 мг каждые 1-3 дня) с постепенным снижением дозы преднизолона до поддерживающей.

|  |  |
| --- | --- |
| **Препарат,** | **Длительность, месяцы** |
| **мг/сутки** | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7-12 | 13-18 | 19-24 |
| Преднизолон | 60 | 40 | 30 | 20 | 20 | 20 | 15 | 10 | 10 |
| Азатиоприн |  |  |  |  |  |  |  | 150 | 150 |
| Циклофосфамид | 200 | 150 | 100 | 100 | 100-75 | 100-75 | 100-75 |  |  |

 По данным G. Hoffman (1992), в связи с возможностью рецидива лечение циклофосфамидом следует продолжать не менее 2-3 лет, а глюкокортикоиды можно отменить через 12-24 месяца. При быстропрогрессирующих формах показана пульс-терапия циклофосфамидом.

 В независимых исследованиях было показано, что пульс-терапию не следует применять у больных с тяжелым быстропрогрессирующем варианте ГВ.

 При непереносимости циклофосфамида, а также при отсутствии тяжелого поражения почек и легких можно проводить сочетанную терапию *метотрексатом (20 мг в неделю) и преднизолоном.*

 Показана эффективность лечения *циклоспорином* (W. Gross,1994).

 Имеются сообщения о положительном эффекте лечения *человеческим донорским поливалентным иммуноглобулином* (Е.Н. Семенкова, О.Г. Кривошеев, 1995).

 Для профилактики инфекционных осложнений со стороны ВДП *- триметоприм (160-480 мг/сут)/сульфометаксозон (800-2400 мг/сут)*

1. Плазмаферез и гемосорбция.

 Рекомендуются при острых формах гранулематоза Вегенера, плохо поддающихся лечению иммунодепрессантами, особенно при быстропрогрессирующем течении с поражением почек и непереносимостью цитостатиков.

**Прогноз.**

 При отсутствии лечения - средняя продолжительность жизни 5 мес. Причины смерти: ДН, почечная недостаточность, интеркуррентные инфекции. Сочетанная терапия циклофосфаном и ГЛК приводит к ремиссии в 4 года у 93 % больных, а некоторых до 10 лет (Семенкова Е.Н., 1989).